

Fumonisinler: İnsan ve Hayvan Sağlığı Üzerine Olumsuz Etkileri

Fumonisin: Adverse Effects on Human and Animal Health

 Rıza YALÇIN¹,  Asım KART^{1*}

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

Öz: Fumonisinler başlıca *Fusarium* türü mantarlar tarafından üretilen özellikle mısır ve mısır bazlı ürünlerde sıklıkla bulunan bir grup mikotoksindir. Fumonisinler A, B, C ve P şeklinde 4 formda olmakla birlikte bunlar içerisinde toksikolojik açıdan en önemlisi fumonisin B'dir. Fumonisinler yapısal olarak sfingolipidlere önemli derecede benzerlik gösterirler. Sfingolipidler bütün ökaryotik hücrelerde özellikle de membranlarda bulunan, hücre membran biyolojisinde önemli rol oynayan ve hücre işlevini düzenleyen birçok biyoaktif metabolitleri içeren geniş bir lipid ailesidir. Bunlar hücre büyümesinin regülasyonunda, hücreler arası iletişimde, apoptozisde, hücre farklılaşmasında ve sitoskeletal proteinler, immunoglobulinler ve bazı bakteriyel toksinler için hücre yüzeyi reseptörü olarak bilinmektedir. Fumonisinler toksik etkilerini, sfinganin, sfingozin ve diğer sfingoid bazların N-asilasyonunu katalize eden seramid sentaz enzimini (Sfinganin N-asiltransferaz) inhibisyonu sonucu sfingolipid metabolizmasını bozarak gösterirler. Fumonisinler hayvan türlerine özgü farklı toksik etkiler göstermekle birlikte benzer etkiler de gösterebilirler. Atlarda lökoensefalomalazi, domuzlarda pulmoner ödem ve nefrotoksisite, rat, fare ve tavşanlarda karaciğer toksisitesi ve nefrotoksisiteye yol açtığı bilinmektedir. İnsanlarda Güney Afrika'nın bazı bölgelerinde *Fusarium* türleri ile kontamine mısır ve mısır ürünlerini yüksek oranda tüketen yerel halkta özofagus kanseri görülme sıklığında artış tespit edilmiştir. Fumonisinlerin insanlardaki toksik etkileri özellikle karsinojenik etkileri tam olarak kanıtlanmasa da toplum sağlığı açısından bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Fumonisinler insan ve hayvan sağlığı açısından günümüzde potansiyel bir tehlike olarak görülmektedir. Bununla birlikte fumonisinler ile kontaminasyon doğada kaçınılmaz görülmemektedir. Dolayısıyla hayvan yemlerinde ve insan tüketimine sunulan gıdalarda otoritelerce belirlenen güvenli limitlerin sağlanması insan ve hayvan sağlığı açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: ELEM, Fumonisin, Hepatotoksisite, Mikotoksin, Nefrotoksisite

Abstract: Fumonisin are a group of mycotoxins that are commonly found in *Fusarium*-type fungi, especially in corn and corn-based products. Fumonisin A, B, C and P in the form of 4 form, although the most toxicologically important fumonisin B (B1, B2 and B3) 'is. Fumonisin are structurally similar to sphingolipids. Sphingolipids are a wide family of lipids that contain many bioactive metabolites in all eukaryotic cells, especially membranes, which play an important role in cell membrane biology and regulate cell function. They are known to act in cell growth regulation, intercellular communication, apoptosis, cell differentiation, and as cell surface receptors for cytoskeletal proteins, immunoglobulins and some bacterial toxins. Fumonisin show toxic effects by disrupting sphingolipid metabolism as a result of inhibition of ceramide synthase enzyme (Sfinganine N-acyltransferase) which catalyzes N-acylation of sphinganine, sphingosine and other sphingoid bases. Fumonisin show different toxic effects specific to animal species, but may also have similar effects. It is known that leukoencephalomalacia in horses, pulmonary edema and nephrotoxicity in pigs, liver toxicity and nephrotoxicity in rats, mice and rabbits. An increase in the prevalence of esophageal cancer has been found in the local population, who consume high levels of corn and corn products contaminated with *Fusarium* species in humans in some parts of South Africa. Although the toxic effects of fumonisin in human beings are not fully proved, especially in terms of public health, more detailed studies should be done about this issue. Fumonisin are considered to be a potential threat to human and animal health. However, contamination with fumonisin is not inevitable in nature. Therefore, it is important for human and animal health to provide safe limits determined by the authorities in animal feeds and foods that are offered to human consumption.

Keywords: ELEM, Fumonisin, Hepatotoxicity, Mycotoxin, Nephrotoxicity

*Corresponding author : Asım KART

e-mail : akart@mehmetakif.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 14.11.2018

Kabul tarihi / Accepted: 24.12.2018

Giriş

Yaşamın içinde ve çevremizde insan ve hayvan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sahip çok çeşitli zehir ve zehir tabiatında madde bulunmaktadır. Mantarların ürettiği ve çevrede yaygın şekilde bulunan mikotoksinler önemli bir yer teşkil etmektedir. Mikotoksinler insan ve hayvan sağlığı üzerinde toksin türüne bağlı olarak çok çeşitli zararlı ve toksik etkilere sahiptir ve tarihsel gelişim içinde önemli toplu zehirlenme vakalarına yol açmıştır. Örneğin, Rusya'nın Orenburg bölgesinde 19. yüzyıldan bu yana trikotesenlerin sebep olduğu *Alimentary Toxic Aleukia* (ATA)'den dolayı 100.000 civarında kişinin öldüğü bildirilmiştir (Yazar ve Omurtag, 2008).

Mikotoksinler, başta *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Fusarium* ve *Claviceps* cinsleri olmak üzere çeşitli mantar türleri tarafından üretilen ikincil metabolitlerdir (sekonder metabolit). Mantarlar spor üreten, genellikle eşeyli veya eşeysiz olarak üreyebilen, kitin veya selüloz içeren hücre duvarına sahip ökaryotik canlılardır. Mantarlar, 10 ile 40 °C arasında, 4 ile 8 pH aralığında ve 0,7'nin üstündeki su aktivitesinde (a_w), bazen de kuru bir ortamda üreyebilirler (Mehrotra ve Aneja, 1990; Didwania ve Joshi, 2013).

Mantarlar esasında bitki ve böcek patojenleri olarak öne çıksa da omurgalı canlılarda olumsuz etkilere yol açan patojen mantar sayısı, bitkilere ve böceklere oranla düşüktür. Mantarların ürettiği sekonder metabolitler olan mikotoksinler temas, solunum ve sindirim yoluyla alındığında zararlı etkilerini gösterebilirler. Mantarların konak canlıda yaptığı hastalıklara mikozis denirken, toksik metabolitlerine (mikotoksinler) beslenme, solunum, dermal ve diğer yollarla maruz kalındığında oluşan hastalıklara da mikotoksikozis denilir (Bennett ve Klich, 2003; Marin ve ark., 2013).

Gıda maddelerinde bulunan mikotoksinlerin en önemlileri, *Aspergillus* türleri tarafından üretilen aflatoksinler; hem *Aspergillus* hem de *Penicillium*

tarafından üretilen okratoksin A; *Fusarium* türleri tarafından trikotesenler (tip A: HT-2 ve T-2 toksini ve tip B: deoksinivalenol), zearalenon, fumonisin B₁ ve B₂ ağırlıklı olarak üretilir. Mısır, buğday, arpa, pirinç, yulaf, süt, peynir, yer fıstığı ve pamuk tohumu gibi ürünlerde karşılaşılabılır. Bu ürünlerin mikotoksinlerle hasat öncesi, sırası ve sonrasında kontamine olmaları mümkündür (Didwania ve Joshi, 2013; Marin ve ark., 2013).

Günümüze kadar yaklaşık 18.000 mantar ikincil metaboliti bildirilmiştir, ancak bunlardan sınırlı sayıda olanları toksikolojik açıdan önem arz etmektedir (Gallo ve ark., 2015)

Mikotoksinler içerisinde fumonisinler olarak bilinen bir grup mikotoksin ilk defa 1988 yılında o zamanki ismiyle *Fusarium moniliforme* Sheldon isimli mantar türünden izole edilip kimyasal yapısı gösterilmiştir. Daha sonra *F. moniliforme* sheldon olarak bilinen bu mantar *Fusarium verticillioides* olarak yeniden isimlendirilmiştir. Daha sonra fumonisinlerin bazı diğer *Fusarium* türleri tarafından da üretildiği bildirilmiştir. Fumonisin üreten başlıca mantar türleri *Fusarium verticillioides* ve *Fusarium proliferatum*'dur. Diğer *Fusarium* türlerinden *F. napiforme*, *F. dlamini* ve *F. Nygamai*'nin de fumonisin üretebildikleri rapor edilmiştir (The EFSA Journal, 2005; Voss ve Riley 2013).

Fusarium türleri tarafından üretilen fumonisinler özellikle mısır ve mısır bazlı ürünlerde sıklıkla görülmektedir. Fumonisinler evcil hayvanlardan atlarda lökoensefalomalazi, domuzlarda pulmoner ödem ve nefrotoksisite, rat, fare ve tavşanlarda karaciğer toksisitesi ve nefrotoksisiteye yol açtığı bilinmektedir. Bunun yanında Güney Afrika'nın bazı bölgelerinde *Fusarium* türleri ile kontamine mısır ve mısır ürünlerini yüksek oranda tüketen insanlarda özofagus kanseri görülme sıklığında artış tespit edilmiştir (Gelderblom ve ark., 1988; Kellerman ve ark., 1990; Kriek ve ark., 1981; Marasas ve ark., 1980; Stoeva ve ark., 2012).

Fumonisinlerin hayvan ve insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri ve oluşturduğu ekonomik kayıplar önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bu derleme kapsamında fumonisinlerin kimyasal yapısı, oluşumu ve üretimi, insan ve hayvanlarda oluşturduğu toksik etkiler ve diğer toksikolojik özellikleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Fumonisin'in Üreme ve Oluşum Koşulları

Fumonisinler başlıca *Fusarium* türleri olmak üzere *Fusarium verticillioides* (*Fusarium moniliforme* olarak da bilinir) ve *Fusarium proliferatum* tarafından üretilir. Bilinen 4 grup ve en az 15 fumonisin türevi bulunmaktadır. Gruplar Fumonisin A, B, C ve P'den oluşmakla birlikte önem teşkil eden grup fumonisin B (B₁, B₂ ve B₃)'dir. Çoğunlukla sıcak bölgelerde üretilen mısırdaki bulunur (The EFSA Journal, 2005; Escrivá ve ark., 2015). Fumonisin yaygın olarak mısırdaki bulunsa da buğday, arpa, çay, kahve çekirdekleri, yer fıstığı, üzüm, soya, sarımsak, soğan gibi ürünlerde de olabileceği bildirilmiştir (Yazar ve Omurtag, 2008; Scott, 2012)

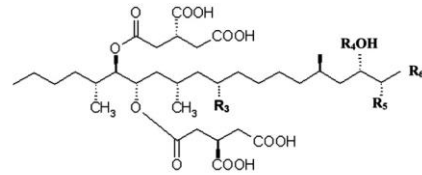
Sıcaklığın ve inkübasyon süresinin fumonisin üretimi üzerine etkileri araştırılmıştır. 3 ile 7 haftalık inkübasyon süresinin başlangıcında 25 °C'deki üretim 20 °C'dekine göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir. En yüksek üretime 25 °C'da ulaşılmıştır. Maksimum üretime 25 °C'de 7 hafta sonunda, 20 °C'de ise 9 hafta sonunda ulaşıldığı gözlenmiştir. 30 °C'de üretiminin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (Alberts ve ark., 1990). Yapılan araştırmalara göre fumonisin üretilmesi için gerekli optimum büyüme sıcaklığının 22,5-27,5 °C, uygun bağıl nem %18,4-23 arasındadır (Marliére ve ark., 2009).

Fumonisinlerin Kimyasal Yapısı

Fumonisinler çoğu mikotoksinlerde bulunan siklik bir yapıya sahip değildirler. Fumonisinler, kültür ortamında ve mısır bazlı yiyeceklerden izole edilenler kimyasal olarak birbirine yakın benzerlik

gösteren A, B, C ve P serisinden oluşmaktadır (Plattner ve ark., 1992; Waśkiewicz ve ark., 2012).

Fumonisinler polar bileşikler olup su, metanol ve asetonitril'in sulu çözeltilerinde çözünürler, ancak polar olmayan çözücüler içinde çözünmezler. Fumonisin B₁ (FB₁), fumonisin ailesinden en fazla olanıdır ve genellikle *Fusarium verticillioides* kültürlerinde ve doğal olarak kirlenmiş gıdalardaki toplam fumonisin içeriğinin %70-80'ini oluşturur. Saf halde beyaz bir higroskopik tozudur ve su, asetonitril-su veya metanolde çözünür. FB₁ asetonitril-su karışımında dayanıklı iken metanolde dayanıksızdır. Ampirik formülü C₃₄H₅₉NO₁₅ (molekül ağırlığı: 721) olan FB₁, propan-1,2,3-trikarboksilik asit ve 2-amino-12,16-dimetil-3,5,10,14,15-pentahidroksicosane diesteridir (Scott, 1993; Blackwell ve ark., 1996; Waśkiewicz ve ark., 2012). Fumonisinlerin genel kimyasal yapıları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Fumonisin	Empirical formula	Molecular weight	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Fumonisin A ₁	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₆	763	OH	OH	NHCOCH ₃	CH ₃
Fumonisin A ₂	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₅	747	H	OH	NHCOCH ₃	CH ₃
Fumonisin A ₃	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₅	747	OH	H	NHCOCH ₃	CH ₃
Fumonisin B ₁	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₅	721	OH	OH	NH ₂	CH ₃
Fumonisin B ₂	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄	705	H	OH	NH ₂	CH ₃
Fumonisin B ₃	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄	705	OH	H	NH ₂	CH ₃
Fumonisin C ₁	C ₃₃ H ₅₇ NO ₁₅	707	OH	OH	NH ₂	H
Fumonisin P ₁	C ₃₄ H ₆₁ NO ₁₆	800	OH	OH	3HP	CH ₃
Fumonisin P ₂	C ₃₄ H ₆₁ NO ₁₅	784	H	OH	3HP	CH ₃
Fumonisin P ₃	C ₃₄ H ₆₁ NO ₁₅	784	OH	H	3HP	CH ₃

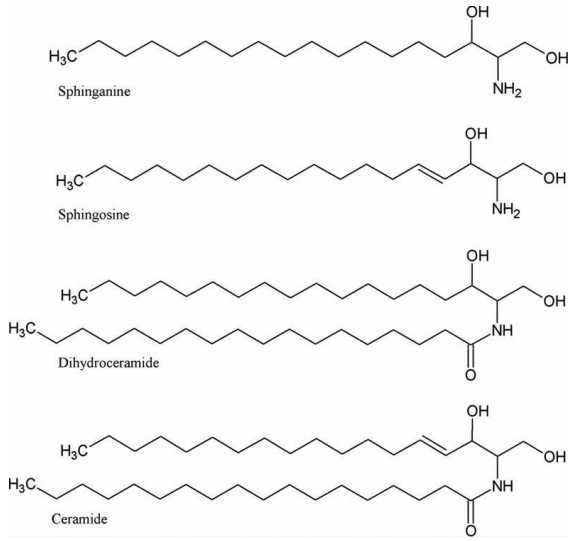
Şekil 1. Fumonisinlerin genel kimyasal yapıları (Waśkiewicz ve ark., 2012).

Fumonisinlerin Etki Mekanizması

Fumonisinler yapısal olarak sfingozin, sfinganin, serebrozid ve diğer sfingolipidlere önemli derecede benzerlik taşımaktadır. Sfingolipidler bütün ökaryotik hücrelerde bulunabilen özellikle de bu hücrelerin plazma membranlarında ve plazma membranına bağlı organellerin membranlarında bulunan bir grup lipidlerdir. Bilinen 300'den fazla sfingolipid mevcuttur. Fumonisinler toksik etkilerini, sfinganin, sfingozin ve diğer sfingoid

almaktadır (Merrill ve ark., 1995; Merrill ve ark., 1997).

Memeli hücrelerinde en çok bulunan karmaşık sfingolipidler sfingomiyelin türleridir. Ökaryotik hücre yaşayabilirliğinde sfingomiyelinin önemli rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Memeli veya maya hücrelerinin, sfingomiyelini üretmediğinde kültürde hayatta kalamamaları ile bu etki gösterilmiştir. Sfingolipid metabolitlerinden seramid, hücre farklılaşmasında önemli bir role sahiptir (Merrill ve ark., 1997). Sfingoid bazlardan sfinganin, sfingozin, dihidroseramid ve seramid moleküler yapıları Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Sfinganin, sfingozin, dihidroseramid ve seramid moleküler yapıları (Stockmann-Juvala ve Savolainen, 2008)

Sonuç olarak sfingolipidler hücresel olaylarda çok çeşitli ve önemli rollere sahiptir. Bunlar hücre büyümesinin regülasyonunda, hücreler arası iletişimde, apoptozisde, hücre farklılaşmasında ve sitoskeletal proteinler, immünglobinler ve bazı bakteriyel toksinler için hücre yüzeyi reseptörü olarak özetlenebilir (Lahiri ve Futerman, 2007; Gault ve ark., 2010).

Fumonisin Toksikokinetiği

Fumonisinlerin tüm hayvan türlerinde (rat, domuz, ruminantlar ve kümes hayvanları) genel

olarak gastrointestinal yoldan emilimi zayıftır. Kandan hızlı bir şekilde temizlenir, dokularda da fumonisin çok düşük miktarda biriktiği bildirilmiştir. Bununla birlikte bir miktar karaciğer ve böbrekte düşük de olsa birikim gösterir. Fumonisin özellikle ruminantlarda oldukça minimum düzeyde absorpsiyona uğradığı bu durumunda bu hayvanların fumonisin toksikasyonuna karşı nispeten toleranslı olmalarına sebep olduğu bildirilmiştir. Farmakokinetik veriler dikkate alındığında böbrekler ve karaciğer hariç olmak üzere, fumonisin B₁ hayvanların yenilebilir dokularında düşük oranda birikim gösterir (Voss ve ark., 2007). Oral olarak 5 mg/kg dozda FB₁ verilen ineklerinin sütünde FB₁ tespit edilememiştir (Scott ve ark., 1994). Aynı şekilde 14 gün boyunca 100 ppm FB₁ ilave edilmiş diet ile beslenen dişi domuzların sütünde tespit edilememiştir (Becker ve ark., 1995). Benzer şekilde 2 mg/kg oral ve intravenöz yolla verilen tek doz fumonisin yumurtaya geçiş göstermediği rapor edilmiştir (Vudathala ve ark., 1994).

Fumonisin B₁ ile tavşanlarda tek dozla (31,5 mg/kg vücut ağırlığı) toksikasyon oluşturulmuş, deneyin başlangıcından 12 saat sonra dışkılama yoluyla toksin uzaklaştırılmaya başlanmış, 24 saat sonra en yüksek konsantrasyon ortalama 490,56 µg/g olarak bulunmuştur. Tavşanlardaki mikotoksin eliminasyonunun ana yolu enterohepatik dolaşımın olduğu görülmüştür. İdrarda ise 12 saat sonra ortalama 1,13 µg/g bulunmuştur. İdrardaki ve karaciğerdeki FB₁ konsantrasyonu, dışkıdaki ile karşılaştırıldığında düşük bulunması dışkı ile atılımın en önemli atılım yolu olduğunu göstermiştir. Yedi gün sonra yapılan nekropsideki karaciğer FB₁ konsantrasyonları 1,0 ile 11,95 µg/g aralığında ve ortalama ise 4,14 µg/g olarak ölçülmüştür (Orsi ve ark., 2009). Bir başka çalışma da domuzların karaciğerleri üzerinde yapılmıştır. İlk 3 hafta 0,91 mg/kg, sonraki 4 hafta 2,34 mg/kg konsantrasyonunda FB₁ ve fumonisin B₂ (FB₂) diyetle eklenmiş ve 7 hafta sonra karaciğerlerinde *svi* kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS)

yöntemiyle FB₁, FB₂ ve bunların hidrolize formları (HFB₁ ve HFB₂) araştırılmıştır. Fumonisin B₁ düşük konsantrasyonda, FB₂ iz miktarda ölçülmüş, hidrolize formları tespit edilememiştir (Gazzotti ve ark., 2011).

İnsanlarda Fumonisin Toksikitesi

Günümüze kadar fumonisinlerin insanlar için sağlık üzeride olumsuz etkilere neden olduğuna dair doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte mevcut çalışmalar fumonisinler ve insanda görülen bazı kanser vakaları arasında kesin olmamakla birlikte bir ilişki olabileceğini göstermemektedir. *F. verticilloides* ve fumonisinlerle kontamine olmuş mısır ve mısır ürünlerini tüketen insanlarda özofagus kanseri görülme sıklığı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fumonisinler, Güney Afrika'nın Transkei bölgesi'nde ve Çin'de *Fusarium* türleri ile kontamine olmuş mısır ve mısır ürünlerini tüketen insanlarda sırasıyla özofagus ve karaciğer kanseri görülme sıklığındaki artış ile ilişkilendirilmiştir. İnsan sağlığı açısından bir diğer endişe kaynağı da fumonisinlerin hayvanlarda tespit edilmiş hepatokarsinojenik etkisidir (Marasas ve ark., 1980; Sydenham ve ark., 1990; Norred ve Voss, 1994).

İnsanlarda fumonisinlerin rapor edilen bir diğer etkisi nöral tüp defekti (NTD) oluşturabileceğidir. Fumonisinler, Meksika-Texas sınırında görülen NTD ile de ilişkilendirilmiştir. Bununla ilgili olarak fumonisinlere maruz kalma NTD ve fetal ölümleri arttırdığı bildirilmiştir. İnsanlarda görülen nöral tüp defekti benzer şekilde fare embriyosundan deneysel olarak gösterilmiştir (Marin ve ark., 2013).

Teratojenik etkileri üzerine farelerde yapılan çalışmada doza bağlı (5, 10, 15, 20 mg/kg canlı ağırlık) NTD'yi arttırdığı, 20 mg/kg FB₁ dozunda ise %79 oranına ulaştığı bildirilmiştir. Fumonisin 20 mg dozundaki gruba folik asit ilavesi NTD oranını %79'dan %50'ye düşürdüğü görülmüştür. Fumonisinlerin sfingolipid metabolizması üzerine

etkisi yönünden monosialogangliozid GM1 uygulaması yapılmış, 20 mg/kg FB₁ grubundaki %79 olan oranın %5'e düştüğü rapor edilmiştir (Gelineau-van Waes ve ark., 2005).

Atlarda Lökensefalomalazi-Equine Leukoencephalomalacia (ELEM)

Fumonisinler, atlarda ölümcül bir hastalık olan lökensefalomalazinin (LEM) sorumlu etkenidir. Bu hastalık 1900 yılların başlarından itibaren "küflü mısır zehirlenmesi" olarak bilinmekteydi. Genel olarak LEM atlara özel bir sendrom olmasına rağmen FB₁ verilmiş tavşanların beyinlerinde de LEM bulguları ve kanama şeklinde belirtiler gözlenmiştir. Ayrıca, atlar başta olmak üzere tavşanlarda da bu LEM rapor edilmiştir. Lökensefalomalazi doğal yollardan kontamine olmuş mısırın atlara verilmesiyle oluşurken aynı şekilde deneysel saf FB₁ uygulamasıyla da LEM oluşturulmuştur (Kriek ve ark., 1981; Norred ve ark., 1998).

Atlar, fumonisin toksisitesine karşı en hassas türlerdir. Atların lökensefalomalazisi, serebrumun beyaz maddesinde *likefaksiyon nekrozu* ile karakterizedir. Beyinde nekroza bağlı yumuşama ve lezyonların beyaz maddede dağılımına bağlı olarak lökensefalomalazi olarak adlandırılmıştır. Özellikle kalp, merkezi sinir sistemi ve karaciğer en çok etkilenen organ ve sistemlerdir. Azalan yem tüketimi, depresyon, ataksi, körlük ve histeri atlarda görülen klinik semptomlar olarak bildirilmiştir. Ayrıca *glossofaringeal* paraliz, dudakların veya dilin paralizini nedeniyle besinleri alma ve çiğneme kabiliyetinde yetersizlik sonucu anoreksiya gelişir. Aşırı hareketlilik, bol terleme, mani ve konvülsiyonlar, inkoordinasyon, ataksi, kafayı bir yere yaslama ve hiperestezi sık görülür. Genellikle akut olgularda sendromun manik ve depresif safhaları 4-12 saat içinde gelişir, bu safhada hayvan yatar ve can çekişir halde görülür. Ölüm klinik belirtiler ortaya çıkmadan da gerçekleşebilir (Kellerman ve ark., 1990; WHO, 2000; Voss ve ark., 2007). Nekropside karkasın rengi sarı görünür, karaciğer

şişmiştir, beyinde küçük kanamalı odaklarla birlikte orta dereceden şiddetliye varan ödem, malasik (yumuşamış) lezyonlar bulunur (Ross ve ark., 1993). Histolojik olarak makrofajların (gitter hücreleri) infiltrasyonu ile nekroz, ödem ve kanama başlıca bulgulardır (Voss ve ark., 2007).

Atlarda FB₁ tarafından geliştirilen lökoensefalomalazi araştırması için 33-35 gün FB₁ ile beslenmiş atlarda bazı klinik belirtiler gözlenmiştir. Apati, sersemlik, inkordinasyon, dudaklar ve dilde paraliz 22-27. günler arasında gözlenmiş; apati, uysallık, tremorlar, yeri eşeleme 24-26. günler arasında, uykulu hal veya uyusukluk, yeme ve içmede güçsüzlük 31-33. günler arasında görülmüştür. (Kellerman ve ark., 1990).

Domuzlarda Pulmoner Ödem - Porcine Pulmonary Edema (PPE)

Domuzların pulmoner ödemi bu hayvanlara özgü olup solunum sistemini etkiler. Bunun yanında fumonisinler domuzlarda pankreası da etkilediği bildirilmiştir (Haschek ve ark., 1992).

Domuzlarda fumonisinlere 4-7 günlük bir maruziyet süresi sonrasında solunum semptomları görülür. Pulmoner ödem nedeniyle solunum güçlüğü ve siyanoz klinik olarak belirgindir. Pulmoner ödem, türe özgü bir etkidir ve başka türlerde önemli bir bulgu olarak bildirilmemiştir. Ölüm, solunum güçlüğüne göre evrede veya klinik bulgular olmadan birkaç saat içinde gerçekleşir. Ciddi pulmoner ödem ve hidrotoraks mevcuttur. Ödem, intersitisyel bölgede perivasküler olarak bulunur ve lenf damarları belirgin bir şekilde dilate olmuştur (Kriek ve ark., 1981; Haschek ve ark., 1992; Zomborszky-Kovács ve ark., 2000; Stoeva ve ark., 2012).

Böbreklerde proksimal tübüllerin epitelinde hafif ile orta düzeyde vakuoler veya granüler dejenerasyon, damarlarda ve peritübüler kılcal damarlar hiperemi, hafif kılcal damar sertleşmesi ile karakterizedir. İntersitisyumda hafif mononükleer proliferasyon, perivasküler veya

perikapiller ödem ve lenfatik alanların genişleme gibi kalıcı patomorfolojik değişiklikler gözlenmiştir (Stoeva ve ark., 2012).

Diğer türlerde görüldüğü gibi akut karaciğer hasarı ve pankreasta nekroz domuzlarda da görüldüğü rapor edilmiştir (Haschek ve ark., 1992; Motelin ve ark., 1994). Yüksek serum amino transferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), gamma-glutamil transferaz (GGT), bilirubin ve kolesterol seviyeleri akut ve subakut fumonisin maruziyetine bağlı olarak domuzlarda ayrıca bildirilmiştir (Guzman ve ark., 1997).

Ruminantlarda Fumonisin Toksikitesi

Sığırlarda fumonisin toksisitesi at ve domuz ile karşılaştırıldığında hafif bir seyir göstermektedir. Atlarda ve domuzlarda öldürücü veya toksik etkiye sahip olan fumonisin konsantrasyonları karaciğerde hafif değişikliklere yol açtığı, iştahsızlık, ağırlık artışında azalma, serum AST, GGT, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (Osweiler ve ark., 1993; Smith ve Thakur, 1996; Mathur ve ark., 2001). Koyunlarda başlıca etkilenen organlar karaciğer ve böbreklerdir. Klinik olarak uyusukluk, diyare, yükselmiş serum ALP, AST, LDH ve kreatinin seviyeleri sığırlara benzer şekilde bildirilmiştir (Edrington ve ark., 1995).

Hayvan Türlerinde Fumonisinlerin Diğer Toksik Etkileri

Akut toksisite çalışmasında erkek New Zealand tavşanlarına tek dozluk (31,5 mg/kg FB₁ canlı ağırlık) gavaj uygulaması yapılmıştır. Uygulamadan 12, 24, 48 ve 72 saat sonra üriner protein konsantrasyon ve 7 gün sonra serum biyokimyasal analizleri yapılmıştır. Toplam serum protein, AST, alanine amino transferase (ALT), ALP, GGT, üre ve kreatinin kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin artış göstermiştir. Üriner protein konsantrasyonları saatlere göre arttığı rapor edilmiştir. Histopatolojik bulgu olarak orta derecede diffüz hepatik vakuoler dejenerasyon rastlanmıştır. Sonuçlar ışığında karaciğer ve

böbrek hasarının mevcut olduğunu bildirmişlerdir (Orsi ve ark., 2009).

Fumonisinin gastrik mukozanın apoptotik ve proliferatif etkinliğini araştırmasında farelere oral yolla FB₁ uygulanmıştır. Dişi fareler, 16 haftalık FB₁ (150 mg/kg) diyetine alınmıştır. 16 hafta sonunda yapılan incelemelerde FB₁ ile maruz kalan farelerin gastrik bezlerinde mitotik indeksi önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Gastrik bezlerin proliferatif etkinliği kontrol grubuna göre de önemli bir derecede az olduğu belirtilmiştir. Bu veriler ışığında oral FB₁ uygulaması mide mukozasında atopyi ve apoptozu arttırarak ve bu hücrelerin mitotik aktivitesini baskılayarak atrofi oluşturduğunu bildirilmiştir (Alizadeh ve ark., 2015).

Fumonisinin kanser aktivitesi ile ilişkisi üzerine ratlarda çalışma yapılmıştır. Fumonisin içeren diyet ile beslenen ratlarda 3 gün içinde ölümler görülmüş ve patolojik değişiklikler hafif yağ değişiklikleri eşliğinde tek hücreli nekroz, hidropik dejenerasyon ve hiyalin damla dejenerasyonu ile karakterize toksik hepatit gözlenmiştir. Çalışmadan 21 gün sonra incelenen ratlarda 3 gün içinde görülen bulguların ileri seviyesi gözlenmiş buna ek olarak safra kanalında proliferasyon başlangıcı ve portal yolda veya hepatik lobüllerin orta zonunda fokal fibroz geliştiği gözlenmiştir. Benzer bulgular 33 gün sonraki ratlarda da gözlenmiş ve karaciğerin nodüler bir görünüm kazandığı belirtilmiştir. Bunun sebebi hiperplastik nodüllerin gelişmesine bağlı karaciğerin lobüler yapısının bozulmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Gelderblom ve ark., 1988).

Araştırmacılar FB₁'in insan hepatomu (Hepg2) hücrelerindeki sitokrom P450 (CYP1B1) ile ilişkisi üzerine mutagenез ve *karsinogeneз* etkisini araştırmışlardır. FB₁'in indüklemesi sonucu aşırı protein ve CYP1B1 microRNA 27b (miR-27b) sentezlendiğini gösteren bulgular ortaya konulmuştur. FB₁'in CYP1B1 üzerindeki etkisi doğrudan olmadığı daha çok FB₁'in miR-27b'i baskılaması sonucu miR-27b seviyesinin azalması

ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Baskılanan miR-27b nedeniyle artan CYP1B1'in kanserli dokularda protein ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Chuturgoon ve ark., 2014).

Fumonisine maruz bırakılan yeni doğmuş albino rat beyinlerinden elde edilen astrositlerde *in vitro* DNA hasarını ortaya koymak için hücreler 48, 72 saat ve 6 gün *in vitro* ortamda 10, 50 ve 100 µM konsantrasyondaki FB₁'e maruz bırakılmıştır. Sonuçlar, FB₁'e 72 saat ve 6 gün maruz bırakılan astrositlerdeki DNA hasarında doza bağlı artışlar olduğunu; özellikle maruziyet süresi ile kaspaz-3 aktivitesinde pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (Galvano ve ark., 2002).

Araştırmacılar FB₁'in sitotoksik etkilerini araştırmış ve bu araştırmada ördek embriyo hücreleri (DEC99) ve fare embriyo fibroblastı kullanılmıştır. Doz arttıkça hücrelerin yaşama olasılığının azaldığı gözlenmiş, aynı konsantrasyonlarda ördek hücreleri fare hücrelerine göre daha duyarlı olduğu rapor edilmiştir. Fumonisin B₁, DEC99 hücrelerinin sitoplazmik ve nükleer membranlarından geçebildiği ve özellikle sitoplazmanın perinükleer bölgesi ve çekirdeğinde lokalize olduğu görülmüştür (Todorova ve ark., 2015).

Fare embriyosu üzerindeki çalışmada fumonisin (50 µM), folik asit (FA) içeren fumonisin (50 µM +FA) uygulaması yapılmış, fumonisin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöral tüp defekti %66,7, fasyal defekt %83,3 oranında bulunmuştur. Fumonisin ile folik asit içeren grup, kontrol ve fumonisin içeren gruplar ile karşılaştırıldığında nöral tüp defekti %34,3, fasyal defekt %42,9 oranında bulunmuştur (Sadler ve ark., 2002).

Fumonisin B₁ ve diğer fusarium mikotoksinlerinin kombinasyonu sığır granüloza hücrelerindeki (GC) etkileri araştırılmıştır. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) 30 ng/mL ve folikül uyarıcı hormon (FSH) 30 ng/mL hücre kültürüne eklenmiştir. Bulgular, tek başına FB₁'in

tüm dozlarında (30 ve 100 ng/mL) GC sayıları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını; 30 ng/ml FB₁ ile beta zearalenon (β -ZEA) (30 ng/mL) kombinasyonunun GC sayılarında uyarıcı etki gösterdiğini; FB₁'in (100 ng/mL), progesteron (P4) üretimini arttırdığını; β -ZEA'nın (30 ng/mL) estradiol (E2) üretimi üzerindeki inhibitör etkisini FB₁ dozlarının (30 ng/mL ve 100 n/mL) arttırdığını rapor etmişlerdir. Bu mikotoksinlerin etkileşimleri GC çoğalmasını etkileyebileceği, sığırlarda üreme ile ilgili etkileri olabileceğini bildirmişlerdir (Albonico ve ark., 2016).

Erkek domuzlarda sperm üretimi üzerine yapılan çalışmada 4 grup oluşturulmuş ve kontrol (0,2), diyet 1 (5), diyet 2 (10), diyet 3 (15) mg/kg FB₁ içeren beslenme uygulanmıştır. Artan fumonisin miktarı ile depo sperm miktarı arasında zıt etki olduğu; 2. ve 3. grup kaudal sperm depo miktarı kontrol grubuna göre %70 civarında olduğu; artan fumonisin dozlarının testis başına düşen günlük sperm üretimini azalttığı yönde olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak 5 mg üzerindeki FB₁'in sperm üretimi üzerinde negatif etkisi olduğunu bildirilmiştir (Gbore ve Egbunike, 2008).

Fumonisinler ile İlgili Yasal Limitler

Avrupa Birliği, işlenmemiş mısırdaki toplam fumonisinler (B₁ ve B₂ toplamı) için izin verilen maksimum limiti 4000 μ g/kg olarak belirlemiştir; doğrudan insan tüketimi için mısır ve mısır içeren gıdalarda 1000 μ g/kg; mısır bazlı kahvaltılık tahıllarda ve mısır bazlı aperatiflerde 800 μ g/kg; bebekler ve küçük çocuklar için işlenmiş mısır bazlı gıdalar ve bebek mamalarında 200 μ g/kg'dır (Scott, 2012).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki limitler toplam FB₁, FB₂ ve FB₃ için insan gıdalarında kullanılan mısır ürünlerinde 2 veya 4 mg/kg ve patlamış mısır için mısırdaki 3 mg/kg'dır. Atlar ve tavşanlar için 5 mg/kg diyetin en fazla %20'sinde, domuzlar için 20 mg/kg, ruminantlar ve kümes hayvanları için 30 mg/kg diyetin en fazla %50'sinde

bulunabilir (FDA, 2001). Türkiye'deki izin verilen limitler Tablo 1'de verilmiştir.

Sonuç

Fumonisinler insan ve hayvan sağlığı açısından günümüzde potansiyel bir tehlike olarak görülmektedir. Fumonisinlerin insanlardaki toksik etkileri özellikle karsinojenik etkileri tam olarak kanıtlanmasa da toplum sağlığı açısından bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, fumonisinlerin toksik etkilerine yol açan mekanizmalarının sfingolipid metabolizmasını bozmasıyla ilgili olduğunu göstermektedir. Fakat türlere özgün farklı toksik etkilerin görülmesiyle ilgili mekanizmalar tam manasıyla ortaya konamamıştır. Sfingolipidlerin biyolojik olaylardaki kompleks rolü dikkate alındığında fumonisin toksitesinin daha iyi anlaşılması yolunda sfingolipidler ile ilgili daha detaylı bilgilerin ortaya konulması ve araştırılması gereklidir. *Fusarium* türü mantarlar ve bunların metabolitleri fumonisinler ile kontaminasyon doğada kaçınılmaz görülmemektedir. Bundan dolayı hayvan yemlerinde ve insan tüketimine sunulan gıdalarda otoritelerce belirlenen güvenli limitlerin sağlanması insan ve hayvan sağlığı açısından önem arz etmektedir. Fumonisinlerin gastrointestinal kanaldan zayıf emilimi ve düşük biyoyararlanımı hayvansal orijinli gıdalarda kalıntı probleminde rol açmayabileceği düşünülmektedir. Bu derleme kapsamında belirtilen toksik etkileri ve doğada yaygın olarak bulunmasından dolayı fumonisinler hayvan ve insan sağlığı açısından önem arz etmektedir.

Tablo 1. Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği'ne göre izin verilen fumonisin miktarla

Fumonisinler	FB ₁ +FB ₂ (µg/kg)
İşlenmemiş mısır (Islak öğütülecekler hariç)	4000
Mısır ve mısır bazlı ürünler (doğrudan insan tüketimine sunulan) (Mısır bazlı kahvaltılık tahıllar ve mısır bazlı çerezler; İşlenmiş mısır bazlı bebek ve küçük çocuk ek gıdaları)	1000
Mısır bazlı kahvaltılık tahıllar ve mısır bazlı çerezler	800
İşlenmiş mısır bazlı bebek ve küçük çocuk ek gıdaları	200
500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısırın kabaca öğütülmesinden elde edilen küçük parçalar ve mısır irmiği veya mısırdan elde edilen pelleter ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan büyük eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	1400
500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır unu ve doğrudan insan tüketimine sunulmayan 500 mikrondan küçük ve eşit eleklerden geçirilerek üretilen mısır veya mısır ürünlerinin kabartılması veya kavrulması suretiyle elde edilen gıda maddeleri	2000

Kaynaklar

Alberts, J.F., Gelderblom, W.C.A., Thiel, P.G., Van Schalkwyk, D.J., Behrend, Y., 1990. Effects of temperature and incubation period on production of fumonisin B1 by *Fusarium moniliforme*. Applied Environmental Microbiology 56, 1729–1733.

Albonico, M., Schütz, L.F., Caloni, F., Cortinovic, C., Spicer, L.J., 2016. Toxicological effects of fumonisin B1 alone and in combination with other fusariotoxins on bovine granulosa cells. Toxicon 118, 47-53.

Alizadeh, A.M., Mohammadghasemi, F., Zendehtdel, K., Kamyabi-Moghaddam, Z., Tavassoli, A., Amini-Najafi, F., Khosravi, A., 2015. Apoptotic and proliferative activity of

mouse gastric mucosa following oral administration of fumonisin B1. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 18, 8-13.

Becker, B.A., Pace, L., Rottinghaus, G.E., Shelby, R., Misfeldt, M., Ross, P.F., 1995. Effects of feeding fumonisin B1 in lactating sows and their suckling pigs. American Journal of Veterinary Research 56, 1253-1258.

Bennett, J.W., Klich, M., 2003. Mycotoxins. American Society for Microbiology 16, 497–516.

Blackwell, B.A., Edwards, O.E., Fruchier, A., ApSimon, J.W., Miller, J.D., 1996. NMR structural studies of fumonisin B1 and related compounds from *Fusarium moniliforme*. Advances

in Experimental Medicine and Biology 392, 75-91.

Chuturgoon, A.A., Phulukdaree, A., Moodley, D., 2014. Fumonisin B1 modulates expression of human cytochrome P450 1b1 in human hepatoma (Hepg2) cells by repressing Mir-27b. Toxicology Letters 227, 50–55.

Didwania, N., Joshi, M., 2013. Mycotoxins: A critical review on occurrence and significance. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 5, 1014-1019.

Edrington, T.S., Kamps-Holtzapple, C.A., Harvey, R.B., Kubena, L.F., Elissalde, M.H., Rottinghaus, G.E., 1995. Acute hepatic and renal toxicity in lambs dosed with fumonisin-containing culture material. Journal of Animal Science 73, 508-515.

Oswiler, G.D., Kehrli, M.E., Stabel, J.R., Thurston, J.R., Ross, P.F., Wilson, T.M., 1993. Effects of fumonisin-contaminated corn screenings on growth and health of feeder calves. Journal of Animal Science 71, 459-466.

Escrivá, L., Font, G., Manyes, L., 2015. In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: a review. Food and Chemical Toxicology 78, 185–206.

FDA, 2001. Guidance for industry fumonisin levels in human foods and animal feeds. <https://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/ucm109231.htm>. (Erişim tarihi: 03.05.2017)

Gallo, A., Giuberti, G., Frisvad, J.C., Bertuzzi, T., Nielsen, K.F., 2015. Review on mycotoxin issues in ruminants: occurrence in forages, effects of mycotoxin ingestion on health status and animal performance and practical strategies to counteract their negative effects. Toxins 7, 3057-3111.

Galvano, F., Campisi, A., Russo, A., Galvano G, Palumbo, M., Renis, M., Barcellona,

M.L., Perez-Polo, J.R., Vanella, A., 2002. DNA damage in astrocytes exposed to fumonisin B1. Neurochemical Research 27, 345–351.

Gault, C.R., Obeid, L.M., Hannun, Y.A., 2010. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. Advances in Experimental Medicine and Biology 688, 1–23.

Gazzotti, T., Zironi, E., Lugoboni, B., Andrea, B. Andrea, P. Giampiero, P., 2011. Analysis of fumonisins B1, B2 and their hydrolysed metabolites in pig liver by LC–MS/MS. Food Chemistry, 125, 1379–1384.

Gbore, F.A., Egbunike, G.N., 2008. Testicular and epididymal sperm reserves and sperm production of pubertal boars fed dietary fumonisin B1. Animal Reproduction Science 105 392–397.

Gelderblom, W.C.A., Jaskiewicz, K., Marasas, W.F.O., Thiel, P.G., Horak, R. M., Vleggaar, R., Kriek, N.P., 1988. Fumonisin-novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. Applied and Environmental Microbiology 54, 1806-1811.

Gelineau-van, W.J., Starr, L., Maddox, J., Aleman, F., Voss, K.A., Wilberding, J., Riley, R.T., 2005. Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: mechanisms in an *in vivo* mouse model. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 73, 487–497.

Guzman, R.E., Casteel, S.W., Rottinghaus, G.E., Turk, J.R., 1997. Chronic consumption of fumonisins derived from *Fusarium moniliforme* culture material: clinical and pathologic effects in swine. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 9, 216-218.

Hannun, Y.A., 1994. The sphingomyelin cycle and the second messenger function of ceramide. Journal of Biological Chemistry 269, 3125-3128.

Haschek, W.M., Motelin, G., Ness, D.K., Harlin, K.S., Hall, W.F., Vesonder,

R.F., Peterson, R.E., Beasley, V.R., 1992. Characterization of fumonisin toxicity in orally and intravenously dosed swine. *Mycopathologia* 117, 83-96.

Kellerman, T.S., Marasas, W.F.O., Thiel, P.G., Gelderblom, W.C., Cawood, M., Coetzer, J.A., 1990. Leukoencephalomalacia in two horses induced by oral dosing of fumonisin B1. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 57, 269-275.

Kriek, N.P.J., Kellerman, T.S., Marasas, W.F.O., 1981. A comparative study of the toxicity of *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) to horses, primates, pigs, sheep and rats. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 48, 129-131.

Lahiri, S., Futerman, A.H., 2007. The metabolism and function of sphingolipids and glycosphingolipids. *Cellular and Molecular Life Sciences* 64, 2270-2284.

Marasas, W.F.O., Wehner, F.C., Van Rensburg, S.J., D. J. van Schalkwyk., 1980. Mycoflora of corn produced in human esophageal cancer areas in Transkei, Southern Africa. *Phytopathology* 71, 792-796.

Marin, S., Ramos, A.J., Cano-Sancho, G., Sanchis, V., 2013. Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology* 60, 218–237.

Marlière, C.A, Pimenta, R.C.J, Cunha, A.C., 2009. Fumonisin as a risk factor to esophageal cancer: a review. *Applied Cancer Research* 29, 102-105.

Mathur, S., Constable, P.D., Eppley, R.M., Waggoner, A.L., Tumbleson, M.E., Haschek, W.M., 2001. Fumonisin B1 is hepatotoxic and nephrotoxic in milk-fed calves. *Toxicological Sciences* 60, 385-396.

Mehrotra, R.S., Aneja, K.R., 1990. An Introduction to Mycology, New Age International, New Delhi, p:1-65.

Merrill, A.H., Schmelz, E.M., Dillehay, D.L., Spiegel, S., Shayman, J.A., Schroeder, J.J., Riley, R.T., Voss, K.A., Wang, E., 1997. Sphingolipids-the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology, and pathophysiology. *Toxicology and Applied Pharmacology* 142, 208-25.

Merrill, A.H., Schmelz, E.M., Wang, E., Schroeder, J.J., Dillehay, D.L., Riley, R.T., 1995. Role of dietary sphingolipids and inhibitors of sphingolipid metabolism in cancer and other diseases. *The Journal of Nutrition* 125, 1677S-1682S.

Motelin, G.K., Haschek, W.M., Ness, D.K., Hall, W.F., Harlin, K.S., Schaeffer, D.J., Beasley, V.R., 1994. Temporal and dose-response features in swine fed corn screenings contaminated with fumonisin mycotoxins. *Mycopathologia* 126, 27-40.

Norred, W.P., Voss, K.A., 1994. Toxicity and role of fumonisins in animal diseases and human esophageal cancer. *Journal of Food Protection* 57, 522-527.

Norred, W.P., Voss, K.A., Riley, R.T., 1998. Mycotoxins and health hazards: toxicological aspects and mechanism of action of fumonisins. *The Journal of Toxicological Sciences*, 23, 160-164.

Okazaki, T., Bielawska, A., Bell, R.M., Hannun, Y.A., 1990. Role of ceramide as a lipid mediator of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3-induced HL-60 cell differentiation. *The Journal of Biological Chemistry*, 265, 15823-15831.

Orsi, R.B., Dilkin, P., Xavier, J.G., Aquino, S., Rocha, L.O., Corrêa, B., 2009. Acute toxicity of a single gavage dose of fumonisin

B₁ in rabbits. *Chemico-Biological Interactions* 179, 351–355.

Oswiler, G.D., Kehrl, M.E., Stabel, J.R., Thurston, J.R., Ross, P.F., Wilson, T.M., 1993. Effects of fumonisin-contaminated corn screenings on growth and health of feeder calves. *Journal of Animal Science* 71, 459-66.

Plattner, R.D., Weisleder, D., Shackelford, D.D., Peterson, R.P., Powell, R.G., 1992. A new fumonisin from solid cultures of fusarium moniliforme. *Mycopathologia*, 117, 23-28.

Ross, P.F., Ledet, A.E., Owens, D.L., Rice, L.G., Nelson, H.A., Oswiler, G.D., Wilson, T.M., 1993. Experimental equine leukoencephalomalacia, toxic hepatitis, and encephalopathy caused by corn naturally contaminated with fumonisins. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 5, 69-74.

Sadler, T.W., Merrill, A.H., Stevens, V.L., Sullards, M.C., Wang, E., Wang, P., 2002. Prevention of fumonisin B₁-induced neural tube defects by folic acid. *Teratology* 66(4), 169-176.

Scott, P.M., 1993. Fumonisin. *International Journal of Food Microbiology* 18(4), 257-270.

Scott, P.M., 2012. Recent research on fumonisins: a review. *Food Additives and Contaminants* 29, 242–248.

Scott, P.M., Delgado, T., Prelusky, D.B., Trenholm, H.L., Miller, J.D., 1994. Determination of fumonisins in milk. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 29, 989-998.

Smith, J.S., Thakur, R.A., 1996. Occurrence and fate of fumonisins in beef. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 392, 39-55.

Stockmann-Juvala, H., Savolainen, K., 2008. A review of the toxic effects and mechanisms of

action of fumonisin B₁. *Human & Experimental Toxicology* 27, 799–809.

Stoeva, S.D., Gundasheva, D., Zarkov, I., Mircheva, T., Zapryanova, D., Denev, S., Mitev, Y., Daskalov, H., Dutton, M., Mwanza, M., Schneider, Y.J., 2012. Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a mouldy diet containing ochratoxin A and fumonisin B₁. *Experimental and Toxicologic Pathology* 64, 733–741.

Sydenham, E.W., Thiel, P.G., Marasas, W.F.O., Shephard, S., Van Schalkwyk, J., Koch, K.R., 1990. Natural occurrence of some Fusarium mycotoxins in corn from low and high esophageal cancer prevalence areas of the Transkei, Southern Africa. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry* 38, 1900–1903.

The EFSA Journal. 2005. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in food chain on a request from the commission related to fumonisins as undesirable substances in animal feed. *The EFSA Journal* 235, 1-32.

Todorova, K., Georgieva, A., Dimitrov, P., Ivanov, I.V., Russev, R., 2015. Cytotoxicity and immunolocalization of fumonisin B₁ in dec99 and balb/c 3t3 cell lines. *Trakia Journal of Sciences* 13(2), 74-80.

Türk Gıda Kodeksi Bulaşanlar Yönetmeliği. 2011. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Mevzuatı, Resmi Gazete Tarihi: 29.12.2011-28157 (3.mükerrer).

Vendruscolo, C.P., Frias, N.C., de Carvalho, C.B., de Sá, L.R.M., Belli, C.B., Baccarin, R.Y.A., 2016. Leukoencephalomalacia outbreak in horses due to consumption of contaminated hay. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 1879–1881.

Voss, K.A., Riley, R.T., 2013. Fumonisin toxicity and mechanism of action: overview and current perspectives. *Food Safety* 1, 49-69.

Voss, K.A., Smith, G.W., Haschek, W.M., 2007. Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Animal Feed Science and Technology* 137, 299–325.

Vudathala, D.K., Prelusky, D.B., Ayroud, M., Trenholm, H.L., Miller, J.D., 1994. Pharmacokinetic fate and pathological effects of ¹⁴C-fumonisin B1 in laying hens. *Natural Toxins* 2, 81–88.

Wang, E., Norred, W.P., Bacon, C.P., Riley, R.T., Merrill, A.H. Jr., 1991. Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with *Fusarium moniliforme*. *Journal of Biological Chemistry* 266, 14486-14490.

Wang, X., Wu, Q., Wan, D., Liu, Q., Chen, D., Liu, Z., Martínez-Larrañaga, M.R., Martínez, M.A., Anadón, A., Yuan, Z., 2016. Fumonisin: oxidative stress-mediated toxicity and metabolism in vivo and in vitro. *Archives of Toxicology* 90, 81–101.

Waškiewicz, A., Beszterda, M., Goliński, P., 2012. Occurrence of fumonisins in food - an interdisciplinary approach to the problem. *Food Control* 26, 491-499.

WHO. 2000. Fumonisin B1 (Environmental health criteria 219). International Programme on Chemical Safety. Geneva 1-153.

Yazar, S., Omurtag G.Z., 2008. Fumonisin, trichothecenes and zearalenone in cereals. *International Journal of Molecular Sciences* 9, 2062-2090.

Zomborszky-Kovács, M., Vetési, F., Kovács, F., Bata, A., Tóth, A., Tornóyos, G., 2000. Preliminary communication: Examination of the harmful effect to fetuses of fumonisin B₁ in pregnant sows. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis* 20, 293–299.